

## 9. 生物活性物質部

部長 宮崎 義継

### 概要

当部は、わが国における真菌感染症の制圧を目標として研究を行っている。また、抗菌化学療法の基盤強化と有効活用を目標とした研究を推進している。真菌症研究では、アスペルギルス症やカンジダ症など主に免疫不全宿主で問題となる真菌症の効果的診断法と治療法開発に関する研究と、クリプトコックス症やヒストプラズマ症など健常者で重症化する場合がある真菌症の疫学や病原因子制御に関する研究を軸としている。本年度は、欧米で流行している新興感染症の一つである高病原性の*Cryptococcus gattii*感染症がわが国でも報告され、本感染症のわが国における疫学調査やゲノム解析による分子疫学研究等を開始した。感染症制御薬に関する研究では、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用による感染症制御と活性評価系開発による創薬研究、及び、ゲノム情報を応用した天然物の生合成経路の解明とそれを利用した天然型新規薬剤の開発と産生効率化に関する研究を行っている。今年度の主たる研究項目は下記のとおりである。

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発のための研究、ならびに、疫学研究
- II. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用
- III. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究
- IV. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

本年度の研究に対する受賞等は、金子幸弘「第54回日本医真菌学会優秀演題賞」、宮崎義継「第54回日本医真菌学会優秀ポスター賞」、山越 智「第54回日本医真菌学会優秀ポスター賞」、田辺公一「第12回真菌症フォーラム奨励賞」、金城雄樹「日本生体防御学会奨励賞」であった。

各室が担う業務は、それぞれ以下のとおりである。

第1室は、真菌の病原因子に関する研究と真菌症レファレンス業務を遂行している。昨年度から開始した糸状菌感染症の制圧に関する研究に関しては、アスペルギルス症の病原因子同定とこれらによる感染症制御に応用する研究を行っている。カンジダ属を対象とした研究では、エルゴステロール生合成系に着目した薬剤耐性機構と病原因子の解明を継続している。また、不明真菌の同定や診断困難例の確定診断を支援しており、行政検査等を実施した。

第2室は、宿主および病原真菌の細胞内シグナル伝達系の解明とそれを応用した疾病制御に関する研究、ならびに、新規の活性評価系構築による薬剤のスクリーニングと構造活性相関についての研究を行った。また、検査業務のうち抗菌薬の収去検査を第4室と共同で担っている。

第3室は、宿主因子や免疫機構の制御に基づいた難治性感染症や難病の制圧をめざして基盤研究を開始した。真菌感染症のレファレンス業務のうち、薬剤感受性試験を分担している。

第4室は、ゲノム情報を駆使した二次代謝産物をはじめとする天然物の同定や代謝経路解明、それらに立脚した新規感染症制御薬の創薬研究、及び、放線菌症の病態解明に関する基盤研究を行っている。また、後発医薬品の品質管理業務を担当している。

平成19年度から開始した真菌症レファレンス業務の成果として、今年度はバイオセーフティーレベル3のヒストプラズマ属の分離培養や、エキノキャンディン系耐性カンジダ株の検出、病理標本からのニューモシスチスの遺伝子検出などを行った。同様に品質管理業務については、後発医薬品等の品質管理業務のうち、抗菌薬の力価試験を担当しており、検査実施と共に標準作業手順書の改訂を行った。

## 生物活性物質部

行政対応として、真菌に関する行政検査のほか、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員、ベトナム国立衛生疫学研究所能力強化計画プロジェクトを推進した。

国際交流では、タイNIHとヒストプラスマに関する環境調査を行い、タイチェンマイ大学とはヒストプラスマやクリプトコックスの診断や分子疫学調査に関する研究を開始した。

## 業績

### 調査・研究

I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発のための研究、ならびに、疫学研究

#### 1. クリプトコックス症の調査研究

(1) *Cryptococcus gattii* 国内分離株の菌学的性質と実験的病原性解析

日本国内で分離された *C. gattii* 株について *in vitro* での菌学的性質と、マウス感染モデルを使用した病原性等について検討した。供試菌として遺伝子型 VGIIa 型の JP01 株、VGI 型の 5815 株とし、*in vitro* では 37°C 発育能、発育速度、莢膜の性状、色素産生能等について、また、これら菌株を C57BL/6 マウスに経気管的に感染させ、死亡率や経時的な臓器内菌数、免疫学的検討、病理組織学的検討などを行った。結果として、JP01 株については *C. gattii* 株の中でも極めて強い病原性を持つことが示唆され、更なる病原性の解析や病原因子の同定などを進めている。

[大野秀明、田辺公一、草地弘子、梅山 隆、金子幸弘、山越 智、杉田 隆 (明治薬大)、亀井克彦 (千葉大)、畠山修司 (東京大)、渋谷和俊 (東邦大)、金城雄樹、宮崎義継]

(2) 日本国内で分離されたクリプトコックス属の血清型解析と薬剤感受性動向調査

北米で新興感染症として認識されている遺伝子型の *Cryptococcus gattii* 株がわが国でも分離されたことを受けて、国内で分離・保存されているクリプトコックス属約 100 株の血清型再同定を行った。現在まで北米型ではない *C. gattii* 株 1 株が発見されたが、それ以外のすべての株は血清型 A の *C. neoformans* と同定

された。また特定の薬剤に対する感受性の低下は認められなかった。

[大野秀明、草地弘子、大川原明子、田辺公一、梅山 隆、金子幸弘、山越 智、金城雄樹、宮崎義継]

(3) 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコックス症多発発生例の疫学的検討

福岡県久留米市周辺で 2008 年 7 月から 2009 年 7 月の間に 8 例のクリプトコックス症の発生を認め、分離培養された *C. neoformans* 7 株に対し、MLST (Multi-Locus Sequence Typing) による疫学的解析を行なった。分離された株の間で遺伝子型がほぼ一致しており、この地域における環境からの感染・発病が強く示唆された。

[梅山 隆、大野秀明、草地弘子、田辺公一、山越 智、宮崎義継、棚町千代子・橋本好司・佐川公橋・渡邊 浩 (久留米大) ]

(4) *Cryptococcus neoformans* の遺伝子破壊

ハイグロマイシン耐性遺伝子を *Act1* プロモーターおよび *Trp1* ターミネーターに挟んだ *Cryptococcus* 用のハイグロマイシン耐性カセットベクターを作製した。この耐性カセットを用いて、*Agrobacterium* 法により嫌気条件で発現する遺伝子 *CnH1P1* の遺伝子破壊株を作製した。

[梅山 隆、津村 遼 (東京農工大)、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

(5) *Cryptococcus neoformans* の潜伏感染診断系の検討

*C. neoformans* の潜伏感染のメカニズムを解明するためのアプローチとして、低酸素条件下での培養で *C. neoformans* の遺伝子発現について検討したところ、未同定の遺伝子が多く認められたと同時に糖代謝に関与する遺伝子の発現が多いことを確認した。また SST-REX 法を使用し、低酸素条件下で発現する膜・分泌蛋白を同定し、このうち *CnHip1* を新規標的とした *in vitro* 検出系の検討を行っている。

[大野秀明、山越 智、梅山 隆、草地弘子、橋本ゆき、田辺公一、金子幸弘、宮崎義継]

2. *Aspergillus fumigatus* の新規抗原の探索と基盤・応用研究

(1) Y1 蛋白質の病原性について

## 生物活性物質部

Y1 遺伝子の欠損株を作製し性状解析をした。Y1 蛋白質は細胞壁に存在する蛋白質であり、*in vitro*, *in vivo*の実験により病原性に関与することが明らかとなった。

[山越 智、梅山 隆、橋本ゆき、岡部智也 (ACTGen 社)、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

### (2) B11 蛋白質およびそのホモログ蛋白質の病原性について

*Aspergillus fumigatus* では、B11 蛋白質のホモログが2種類知られている。そこで、それらの遺伝子欠損株を作製し性状解析をした。*in vitro*, *in vivo*の実験により、病原性に関与することが明らかとなった。

[山越 智、橋本ゆき、岡部智也 (ACTGen 社)、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

### (3) B11 に対するモノクローナル抗体の作製

大腸菌で B11 蛋白質およびそのホモログの蛋白質を作製した。それをマウスに免疫し、それぞれの蛋白質に対するモノクローナル抗体産生ハイブリドーマを複数得た。

[山越 智、橋本ゆき、大西和夫 (免疫部)、岡部智也 (ACTGen 社)、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

### (4) B11 蛋白質のサンドイッチ ELISA 系の構築

1次抗体としてモノクローナルと2次抗体としてウサギポリクローナル抗体を用いた B11 およびそのホモログに対するサンドイッチ ELISA の構築をした。数百 pg/ml 程度の感度が得られた。マウス感染モデルで血清中に B11 蛋白質を検出した。

[山越 智、橋本ゆき、大西和夫 (免疫部)、岡部智也 (ACTGen 社)、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

### (5) *Aspergillus fumigatus* の形態と病原性の研究

*Ku70* 遺伝子欠損株 Afs35 を用い、ハイグロマイシン耐性遺伝子を含む DNA 断片を選択マーカーとして使い *A. fumigatus* の MPS1 プロテインキナーゼをコードしている遺伝子のプロモーターを *NiiA* プロモーターと置換した遺伝子発現抑制株を作製した。遺伝子発現を抑制すると、生育が顕著に阻害されることが明らかになった。

[梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

## 3. ヒストプラズマ症の調査・研究

### (1) ヒストプラズマ症における各種診断法の有用性検討

ヒストプラズマ症は世界的に広く認められる地域流行型真菌症であるが、臨床検体からの菌の培養成績は極めて悪いことから、血清診断法や抗原検出法などが海外では広く応用されている。当部において *Histoplasma capsulatum* を特異的に検出する PCR 法を作製し、ヒストプラズマ症の診断における遺伝子診断法の有用性について血清診断法や培養法との比較検討を行った。

[大野秀明、草地弘子、田辺公一、梅山 隆、山越 智、宮崎義継]

### (2) ヒストプラズマ属の本邦ならびに東南アジアでの生息状況の調査

ヒストプラズマ症はわが国では輸入真菌症として扱われているが、海外渡航歴のない日本人にも発病が確認されている。また、東南アジアはヒストプラズマ属の生息地域と考えられているが、環境中における生息を確認した例は極めて少ない。このような状況を背景として、日本やタイでの自然環境中に生息すると考えられるヒストプラズマ属を検出し、感染経路の解明や疫学、公衆衛生への寄与を目的とした調査・研究を行なった。

[大野秀明、田辺公一、草地弘子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Trepradab Norkaew・Pojana Sriburee (チェンマイ大学)、Natteewan Poonwan (タイ NIH) ]

## 4. 真菌症に関する多施設臨床研究

### (1) 血液疾患に合併する真菌症の調査・解析

日本成人白血病治療共同研究グループ、東京移植コンソーシアム、FebriLe Neutropenia 研究会との合同で「日本人血液疾患患者におけるアスペルギルス属およびその他の糸状菌類による侵襲性真菌感染症についての疫学調査」に central laboratory として参加し、糸状菌類の同定、薬剤感受性など真菌学的な面から調査・解析を継続して行っている。

[大野秀明、宮崎義継、草地弘子、大川原明子、山越 智、吉田 稔 (帝京大) ]

### (2) 慢性肺アスペルギルス症を対象としたアムホテリシン B リポソーム製剤とポリコナゾールの比較試験

## 生物活性物質部

臨床的に治療に難渋する慢性肺アスペルギルス症に対して、アムホテリシン B リポソーム製剤とボリコナゾール注射薬の初期治療における有効性及び安全性について非盲検無作為比較試験で検討を行っており、分離真菌の同定と解析を行っている。

[宮崎義継、大野秀明、草地弘子、倉島篤行(複十字病院)、小川賢二(東名古屋病院)、鈴木克洋(近畿中央胸部疾患センター)、沖本二郎(川崎医科大) 二木芳人(昭和大)、掛屋 弘・河野 茂(長崎大) ]

### 5. カンジダ属の薬剤耐性機構と病原性因子の解析

#### (1) ステロール合成・代謝を調節する転写因子

*Candida glabrata* の ABC 蛋白質 CgAus1p は細胞外ステロールを取り込む。CgAUS1 の発現を制御すると予想される転写因子である *UPC2A* 破壊株においては、fluconazole や lovastatin のようなステロール合成阻害剤に対する感受性が増加しており、血清によるアゾール非感受性化も認められなかった。また、複数のエルゴステロール合成関連遺伝子の発現調節にも *UPC2A* が関与する結果を得た。以上の結果から、*UPC2A* は *C. glabrata* のステロール合成およびステロール輸送を調節する主要な転写因子であると推測された。

[田辺公一、中山浩伸(鈴鹿高専・生物応用化学科)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

#### (2) 鉄欠乏条件における遺伝子発現解析

宿主体内は遊離鉄濃度が低いいため、*Candida glabrata* の感染が成立するためには鉄欠乏条件下で生存する必要があると推測される。鉄欠乏条件下で培養した *C. glabrata* から RNA を抽出し、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。鉄欠乏条件下ではアミノ酸合成関連遺伝子の発現量が減少し、ステロール輸送関連遺伝子の発現量が増加することを見出した。

[田辺公一、中山浩伸(鈴鹿高専・生物応用化学科)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

### 6. 黄砂に定着する真菌に関する調査研究

黄砂飛来時の日本海沿岸地域では、気管支喘息などのアレルギー性疾患を増悪させることが報告されている。黄砂飛来時の大気中どのような真菌が多く含まれるのかを明らかにするために、大気浮

遊塵を吸引したろ紙サンプルから真菌の分離を試みた。計 30 株の真菌が分離されたが、ほとんどが糸状菌あるいは接合菌種であった。通常大気に含まれる菌種がほとんどであったが、アレルギー性疾患との関係が示唆される *Chaetomium* 属が多く含まれていた。

[田辺公一、大野秀明、草地弘子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継]

## II. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用

### 1. プロテインキナーゼ阻害物質の検定

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動において、プロテインキナーゼ阻害の検定(II)を担当した。前年度まで文部科学省がん特定領域研究・統合がん・化学療法基盤情報支援班で行っていた、NRK 細胞を PDGF で刺激し、活性化される PDGF レセプターチロシンキナーゼおよび主要な細胞内シグナル伝達経路に対する阻害効果をウエスタンブロットにより検出する系に加え、293T 細胞にチロシンキナーゼを一過性に発現させて、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する系を用い、標準阻害剤キットを中心に化合物評価を行った。

[福山まり、矢守隆夫(癌研)、深澤秀輔]

### 2. SERM (Selective Estrogen Receptor modulator) の C 型肝炎ウイルス (HCV) の侵入阻害作用

昨年度に引き続き、タモキシフェンや関連 SERM の HCV 侵入阻害作用について調べた。阻害活性のあった化合物は、遺伝子型 1a, 1b, 2a, 2b, 4 をもつ HCV シュードウイルスの侵入をすべて阻害したことから、広範な HCV 侵入を阻害すると思われる。SERM は HCV の治療薬となる可能性が示された。

[村上裕子、鈴木哲朗、脇田隆宇、深澤秀輔]

### 3. 核内受容体作用物質の C 型肝炎ウイルス (HCV) の阻害作用

スクリーニングより新たに、レチノイン酸受容体 (RAR)、レチノイド X 受容体 (RXR) の作用物質がいくつか、HCV に阻害作用を示すことを見いだした。これらの受容体は共通した構造を持つクラス II 核内受容体である。そこでクラス II 核内受容体のアゴニストおよびアンタゴニストについて細胞での HCV 感染系を用いて調

## 生物活性物質部

べたところ、調べたすべての化合物が HCV 阻害作用を示した。またこれらはレプリコン細胞でも阻害活性を示した。

[村上裕子、鈴木哲朗、脇田隆宇、深澤秀輔]

4. *Candida albicans* のバイオフィームにおける抗真菌薬抵抗性  
*C. albicans* のバイオフィームにおける治療抵抗性のメカニズムとして、真菌内のストレス応答によると考えられる細胞壁キチン合成が関与していることを示した。今後は、治療への応用を目的として、治療抵抗性を克服するための併用薬剤の探索を行う。

[金子幸弘、深澤秀輔、宮崎義継]

5. IgA 腎症における感染病態との関連

昨年度までに、IgA 腎症モデルマウスの腎臓内分子分布を質量顕微鏡で検討し、質量電荷比 854.7、856.7、880.7、882.7 など複数のピークに、正常マウスと相違を確認した。本年度は、LC-MS により、これらのピークのうち、多くの分子を同定した。また、尿中物質との比較から、尿中物質の蓄積が IgA 腎症の病態に影響を及ぼしている可能性を確認することができた。今後は、感染病態との関連について検討を行う必要がある。

[金子幸弘、宮崎義継、早坂孝宏・瀬藤光利 (浜松医大)、小畑陽子・西野友哉・古巢朗・掛屋弘・河野茂 (長崎大)]

III. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

1. *Candida albicans* 細胞壁表層のマナン構造と炎症惹起性の関係の解析

定常状態において、*C. albicans* 細胞壁の表層部は  $\beta$ -1,2 結合型マンノースが存在する。 $\beta$ -1,2 結合型マンノースの転移酵素の遺伝子と推定される遺伝子の破壊株及び遺伝子相補株を作製した。破壊株から精製したマンナンを薄層クロマトグラフィーで分画・精製し、質量分析、NMR で構造を解析したところ、 $\beta$ -1,2 結合型マンナンを欠失していることが確認された。また、マンナンの構造と炎症惹起能の関係を調べるため、マウス骨髄から精製した樹状細胞をマンナンで刺激し、炎症性サイトカイン産生を ELISA 法にて測定した。その結果、破壊株から精製したマンナンによるサイトカイン産生誘導は親株と比較して顕著に高く、遺伝子を相補することによって産生

誘導は低下した。これらの結果より、 $\beta$ -1,2 結合型マンナンを欠失した *C. albicans* では、生体による認識、応答が変化し、初期感染防御に関与する樹状細胞の反応性が增強することが示唆された。

[大川原明子、金城雄樹、上野圭吾、山越 智、梅山 隆、樽本憲人、中 崇・土江 松美・藤原 永年 (大阪市立大)、大野秀明、宮崎義継]

2. *Candida albicans* の細胞壁蛋白抗体による *in vivo* 増殖抑制効果の検討

SST-REX (signal sequence trap by retrovirus-mediated expression screening) 法を用いて得られた *Candida albicans* の細胞膜分泌蛋白のうち、比較的多く発現している抗原を同定し、抗原に対する抗体産生 hybridoma を作製した。*in vitro* での増殖抑制効果をもとに、2 種類の抗体を精製し、*in vivo* での菌の増殖抑制効果の解析を行った。

[樽本憲人、金城雄樹、山越 智、大川原明子、梶川益紀 (ACTGen 社)、大野秀明、宮崎義継]

3. 播種性カンジダ症モデルマウスでの炎症反応における糖脂質投与の影響

昨年度、*Candida albicans* 感染マウスに自然免疫を刺激する糖脂質抗原を投与すると、播種性カンジダ症をおこし、生存期間の短縮及び腎臓内菌数の増加を認めることを明らかにした。今年度は、その機序の解析を行い、遺伝子欠損マウスを用いた解析などより、特定のサイトカインが感染増悪に関与していることを明らかにした。このことから、自然免疫の刺激により、*C. albicans* 感染後の炎症反応が增強し、真菌の排除に影響を及ぼすことが考えられた。現在、さらに詳細な機序を解明するため、解析を行っている。

[樽本憲人、金城雄樹、大川原明子、上野圭吾、篠崎 稔・渋谷和俊 (東邦大)、宮崎義継]

4. NKT 細胞が認識する肺炎球菌由来糖脂質抗原の同定及び肺炎球菌感染防御における役割の解析

自然免疫に関与する NKT 細胞が、肺炎球菌 (市中肺炎やインフルエンザ感染後の二次性肺炎の主要な起炎菌) 感染において、感染防御に重要な役割を担うことを明らかにした。また、肺炎球菌より精製した糖脂質が NKT 細胞の T 細胞抗原受容体を特異的に刺激し、サイトカイン産生を誘導することを明らかにした。さらに、抗体

## 生物活性物質部

を投与し、NKT 細胞による糖脂質認識を阻害すると、肺炎球菌感染後の肺内菌数の増加を認めた。以上の結果より、肺炎球菌感染において、NKT 細胞が菌由来の糖脂質を認識して、感染防御に貢献することが示唆された。

[金城雄樹、大川原明子、金子幸弘、小川伸子、Petr Illarionov (バーミンガム大)、川上和義 (東北大)、Jose Luis Vela・Mitchell Kronenberg (ラホヤアレルギー免疫研究所)、宮崎義継]

### 5. 細菌糖脂質抗原と NKT 細胞抗原受容体の結合様式の解析

上述のように、肺炎球菌糖脂質が NKT 細胞の T 細胞抗原受容体を特異的に刺激し、サイトカイン産生を誘導することを明らかにした。肺炎球菌糖脂質抗原が抗原提示分子 CD1d 及び T 細胞抗原受容体とどのように結合しているのか分子レベルで明らかにするため、X 線結晶構造解析等の解析を行った。

[金城雄樹、樽本憲人、Petr Illarionov (バーミンガム大)、Enrico Girardi・Dirk M. Zajonc・Mitchell Kronenberg (ラホヤアレルギー免疫研究所)]

### 6. 糖脂質抗原による肺炎球菌ワクチン増強効果の解析

糖脂質抗原による NKT 細胞の活性化は免疫応答の増強をもたらす。この特徴を活かして、糖脂質抗原による肺炎球菌多糖抗原ワクチンの増強効果を解析したところ、糖脂質と肺炎球菌ワクチンの併用投与マウスでは、B 細胞の活性化及び抗体産生増加を認めた。また、ヒトの細胞を用いた解析においても、NKT 細胞が B 細胞からの抗体産生を増強することが示唆された。以上の結果より、NKT 細胞を介した B 細胞の活性化が、肺炎球菌多糖抗原ワクチンの感染防御効果を増強する可能性が示唆された。

[金城雄樹、大川原明子、金子幸弘、小川伸子、宮坂智充・川上和義 (東北大)、宮崎義継]

### 7. 生体防御に関与するサイトカイン LECT2 の解析

昨年度に引き続き LECT2 のレセプターを同定するために、レトロウイルスベクターを用いたマウス cDNA 発現ライブラリーを作製し、Ba/F3 細胞に感染後、マウス LECT2-Fc 融合蛋白質の結合を指標に、フローサイトメトリーにて、レセプター遺伝子を発現する Ba/F3 細胞を濃縮した。

[山越 智、岡部智也 (ACTGen 社)、奥村彰規、橋本ゆき、大野秀明、宮崎義継]

## IV. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

### 1. 感染症治療薬開発に関する研究

(1) 次世代シーケンサーを用いた *Micromonospora griseorubida* からの生物活性物質生合成遺伝子の探索

次世代シーケンサーを用いて、mycinamicin を生産する *M. griseorubida* が持つ生物活性物質生合成遺伝子を見出すために、ゲノムスキャンニングを行った。その結果、mycinamicin 生合成遺伝子以外にも生物活性物質生産に関与すると予想される多くのポリケチド合成酵素、非リボゾーム型ペプチド合成酵素やグリコペプチド抗生物質の生合成遺伝子に類似した遺伝子群が見いだされた。

[石川 淳、安齋洋次郎・加藤文男 (東邦大)]

(2) 次世代シーケンサーを用いた糸状菌からの生物活性物質生合成遺伝子の探索

次世代シーケンサーを用いて、糸状菌の生産する生物活性物質の生合成遺伝子 (ポリケチド合成酵素、非リボゾーム型ペプチド合成酵素や酸化酵素等をコードする遺伝子) をゲノムスキャンニングの手法を用いて見出した。見出された遺伝子の破壊株を作製し、生物活性物質の生産性を HPLC に確認したところ、その化合物の生産性が消失した。これにより、見出された遺伝子から生物活性物質が生産されていることが明らかになった。この結果、有用遺伝子の探索にゲノムスキャンニングの手法を用いることが有効であることが示された。

[星野泰隆、石川 淳、関塚剛史・黒田 誠 (ゲノムセンター)]

(3) SARP ファミリー調節遺伝子の人為的発現による二次代謝産物の誘導生産

*Nocardia brasiliensis* IFM 0406 において、ゲノム解析により見出され、通常の培養条件では発現の認められない SARP ファミリー調節遺伝子を人為的に発現させた結果、野生株には認められない物質の生産が HPLC 解析により確認された。この結果は、SARP ファミリー調節遺伝子の発現を人為的にコントロールすることが、新規の二次代謝産物の発見につながる可能性を示唆している。

[石川 淳、星野泰隆]

(4) ノコバクチン生合成遺伝子の鉄濃度による発現量の変化

*Nocardia farcinica* IFM 10152 株は、シデロフォアであるノコバクチンを生産し、鉄イオンを獲得している。そこでノコバクチン生合成遺伝子 (*nbt*遺伝子) の発現量を、鉄イオン濃度の高い状態と低い状態で定量PCR法によって確認した。その結果、鉄イオン濃度が低い状態で、*nbt*遺伝子の発現量が優位に上昇していることが判明した。したがって、ノカルジアは外界の微量な鉄イオンを効率的に獲得するために、鉄イオン濃度が低い状態において*nbt*遺伝子を大量に発現させ、ノコバクチンを生産していることが明らかになった。

[星野泰隆、石川 淳]

(5) ノカルジアのマクロファージへの細胞傷害関連因子の探索

マクロファージへ細胞傷害性を示す *Nocardia farcinica* IFM 10152 野生株と細胞傷害性を示さない *nbtE* 遺伝子破壊株をそれぞれ J774A.1 細胞に感染させた時の宿主細胞の遺伝子発現変化をマイクロアレイにより解析した結果、野生株と遺伝子破壊株感染時の遺伝子発現に有意差を認めた。特に 121 遺伝子が細胞接着関連遺伝子だったため、定量的 RT-PCR を行なったところ、感染 3 時間で Ncam-1 を含む接着関連遺伝子の発現変化が認められた結果から、ノカルジアの誘導する細胞傷害性のシグナルの 1 つとして、感染初期に細胞接着分子の遺伝子発現変化を介するメカニズムの存在が示唆され、創薬ターゲットのひとつとなる可能性が考えられた。

[石野敬子、関野山涼介、石川 淳]

2. 薬剤耐性機構に関する研究

(1) リファンピシンモノオキシゲナーゼの構造解析

*Nocardia farcinica* IFM 10152 株のリファンピシン不活化酵素であるリファンピシンモノオキシゲナーゼに関して、リファマイシン系化合物に対する反応機構の解明を進めるために、本酵素を大腸菌にて発現させ、種々の条件で結晶化を行った。今後、詳細な解析により本酵素の立体構造からリファマイシン系化合物に対する反応機構の解明を進める。

[星野泰隆、額賀路嘉 (城西国際大)、石川 淳]

(2) *Nocardia farcinica* のアミノグリコシドリン酸化酵素の解析

*N. farcinica* IFM 10152 株のゲノム解析により見出された 3 種のアミノグリコシドリン酸化酵素遺伝子 (*nfa31340*、*nfa38480* および *nfa38620*) を大腸菌に発現させ、His タグ融合タンパクとして精製した結果、3 種ともにアミノグリコシドのリン酸化活性を有することが確認され、これらの遺伝子がアミノグリコシドリン酸化酵素をコードすることが生化学的にも証明された。

[石川 淳、藤井匠子]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Miyazaki T, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Roles of calcineurin and Crz1 in antifungal susceptibility and virulence of *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother. 54:1639-1643, 2010.
- 2) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Miura NN, Ohno N, Ishida-Okawara A, Murata H, Naoe S, Suzuki K. Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease. Mod Rheumatol. 20:160-167, 2010.
- 3) Miyazaki T, Inamine T, Yamauchi S, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Role of the Slt2 mitogen-activated protein kinase pathway in cell wall integrity and virulence in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 10:343-352, 2010.
- 4) Kinjo Y, Pei B. Glycolipid antigen-mediated invariant NKT cell activation in microbial immunity. Curr Immunol Rev. 6:116-122, 2010.
- 5) Kaneko Y, Ohno H, Fukazawa H, Murakami Y, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y. Anti-*Candida*-biofilm activity of micafungin is attenuated by voriconazole but restored by pharmacological inhibition of Hsp90-related stress

## 生物活性物質部

- responses. *Med Mycol.* 48:606-612, 2010.
- 6) Kogure T, Shimada R, Ishikawa J, Yazawa K, Brown JM, Mikami Y, Gono T. Homozygous triplicate mutations in three 16S rRNA genes responsible for high-level aminoglycoside resistance in *Nocardia farcinica* clinical isolates from a Canada-wide bovine mastitis epizootic. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:2385-2390, 2010.
- 7) Kaneko Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Micafungin alters the expression of genes related to cell wall integrity in *Candida albicans* biofilms. *Jpn J Infect Dis.* 63:355-357, 2010.
- 8) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Kakeya H, Niki Y, Miyazaki Y. Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG). Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect.* 61:410-418, 2010.
- 9) Dang MH, Kato H, Ueshiba H, Omori-Miyake M, Yamagoe S, Ando K, Imanishi K, Arimura Y, Haruta I, Kotani T, Ozaki M, Suzuki K, Uchiyama T, Yagi J. Possible role of LECT2 as an intrinsic regulatory factor in SEA-induced toxicity in d-galactosamine-sensitized mice. *Clin Immunol.* 137:311-321, 2010.
- 10) Ichikawa N, Oguchi A, Ikeda H, Ishikawa J, Kitani S, Watanabe Y, Nakamura N, Katano Y, Kishi E, Sasagawa M, Ankai A, Fukui S, Hashimoto Y, Kamata S, Otoguro M, Tanikawa S, Nihira T, Horinouchi S, Ohnishi Y, Hayakawa M, Kuzuyama T, Arisawa A, Nomoto F, Miura H, Takahashi Y, Fujita N. Genome sequence of *Kitasatospora setae* NBRC 14216T: an evolutionary snapshot of the family Streptomycetaceae. *DNA Res.* 17:393-406, 2010.
- 11) Nagi M, Nakayama H, Tanabe K, Bard M, Aoyama T, Okano M, Higashi S, Ueno K, Chibana H, Niimi M, Yamagoe S, Umeyama T, Kajiwara S, Ohno H, Miyazaki Y. Transcription factors *CgUPC2A* and *CgUPC2B* regulate ergosterol biosynthetic genes in *Candida glabrata*. *Genes Cells.* 16:80-89, 2011.
- 12) Hoshino Y, Chiba K, Ishino K, Fukai T, Igarashi Y, Yazawa K, Mikami Y, Ishikawa J. Identification of nocobactin NA Biosynthetic Gene Clusters in *Nocardia farcinica*. *J Bacteriol.* 193:441-448, 2011.
- ## 2. 和文発表
- 金子幸弘, 宮崎義継. 特集・抗真菌薬の基礎と臨床—今日の考え方— 1. アゾール系抗真菌薬—その基礎—. *化学療法領域.* 26:540-551, 2010.
  - 金子幸弘, 宮崎義継. 連載企画・感染対策 真菌感染症に必要な抗菌薬対策～注意すべき真菌症とその治療～ . 難病と在宅ケア. 16:62-65, 2010.
  - 金城雄樹. 特集II/自然免疫と呼吸器疾患 NKT 細胞と呼吸器疾患. 炎症と免疫. 18:366-371, 2010.
  - 金子幸弘, 宮崎義継. 呼吸器感染症に向かう臨床医の決断力—なぜこの治療薬でいくか. 新規治療薬の展望 2) 抗真菌薬感染と抗菌薬. 13:377-383, 2010.
  - 乾 佐知子, 中村竜也, 田辺公一, 大野秀明, 小池千裕, 奥田和之, 中田千代, 藤本弘子, 大倉ひろ枝, 宮崎義継, 高橋伯夫. FKS2 遺伝子内変異による Micafungin 低感受性 *Candida glabrata* が検出された 1 例. *感染症誌.* 85:49-53, 2011.
  - 樽本憲人, 金城雄樹, 宮崎義継. 旅行者真菌症. *臨床と微生物.* 38:167-172, 2011.
  - 金子幸弘, 宮崎義継. ◇基礎編◇II 各論 11 耐性真菌: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*. 一山 智・山口恵三監修, 飯沼由嗣・館田一博編. *感染症診療の基礎と臨床—耐性菌の制御に向けて—*. p123-134, 2010 年, 医薬ジャーナル社, 大阪.
  - 宮崎義継. 深在性真菌症の診断と治療の進歩—現在の標準とは. 平潟洋一編. 別冊・医学のあゆみ *感染症と感染制御 Update—診断・治療から地域ネットワークまで*. p59-62, 2010 年, 医歯薬出版株式会社, 東京.
  - 金子幸弘, 宮崎義継. 5 カンジダによる各臓器感染症の推奨治療と予防 3) 慢性播種性カンジダ症の治療. 河野 茂編. 米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DATE—2008-2010 年のアスペルギルス, カンジダ, クリプトコックス IDSA GL 改訂版を踏まえて. p145-150, 2010 年, 医薬ジャーナル社, 大阪.
  - 金子幸弘, 宮崎義継. 慢性播種性カンジダ症の治療. 河野茂編. 米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の



## 生物活性物質部

- UP-TO-DATE～2008-2010 年のアスペルギルス, カンジダ, クリプトコックス IDSA GL 改訂版を踏まえて. p145-150, 2010 年, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 11) 大野秀明. カンジダ属による心血管系感染の治療. 河野 茂編. 米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DATE～2008-2010 年のアスペルギルス, カンジダ, クリプトコックス IDSA GL 改訂版を踏まえて. p163-168, 2010 年, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 12) 樽本憲人, 宮崎義継, 賀来満夫. V. 感染症検査. 真菌. 真菌薬剤感受性試験 (酵母様真菌薬剤感受性試験). 中原一彦監修. パーフェクトガイド検査値事典. p491, 2011 年, 総合医学社, 東京.
- 13) 宮崎義継, 賀来満夫. V. 感染症検査. 真菌. アスペルギルス (アスペルギルス抗原, アスペルギルス抗体). パーフェクトガイド検査値事典. p488, 2011 年, 総合医学社, 東京.
- 14) 金子幸弘, 宮崎義継, 賀来満夫. V. 感染症検査. 真菌. 真菌関連遺伝子検査. 中原一彦監修. パーフェクトガイド検査値事典. p492, 2011 年, 総合医学社, 東京.
- 15) 金子幸弘, 宮崎義継, 賀来満夫. V. 感染症検査. 真菌. クリプトコックス グルクロノキシロマンナン抗原. 中原一彦監修. パーフェクトガイド検査値事典. p490, 2011 年, 総合医学社, 東京.
- 16) 金子幸弘, 宮崎義継, 賀来満夫. V. 感染症検査. 真菌. カンジダ抗原. 中原一彦監修. パーフェクトガイド検査値事典. p489, 2011 年, 総合医学社, 東京.
- 17) 大野秀明. コンサルテーション 2. 喀痰の抗酸菌検査についての質問. 前崎繁文・大曲貴夫編. 臨床感染症ブックレット. p136-137, 2011 年, 文光堂, 東京.
- 18) 大野秀明. セミナー 7. 結核菌検査の進め方. 前崎繁文・大曲貴夫編. 臨床感染症ブックレット. p37-42, 2011 年, 文光堂, 東京.
- 19) 樽本憲人, 前崎繁文, 宮崎義継. III 誤嚥性肺炎以外の高齢者肺炎 6. 肺真菌症・サイトメガロウイルス感染症. 松本慶蔵総監修・佐々木英忠・福地義之助監修, 山谷睦雄編. 高齢者の肺炎 治療・リハビリテーション・予防. p211-217, 2011 年, 医薬ジャーナル社, 大阪.
- 20) 掛屋 弘, 金子幸弘, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継, 若山 恵, 渡辺 哲. 輸入真菌症の診断・治療指針. 亀井克彦・渋谷和俊・宮崎義継編. 輸入真菌症の診断・治療指針. 2011 年, 協和企画, 東京.

## II. 学 会 発 表

1. 国際学会
- 1) Kaneko Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Voriconazole and micafungin induce chitin synthesis genes and reduce chitinase genes in *Candida* biofilms. 110th General Meeting of the American Society for Microbiology. May 24-27, 2010, San Francisco, USA.
- 2) Ohno H. Current status and laboratory examination of tuberculosis in Japan. Workshop on biosafety and achievements of JICA-NIHE project. June, 2010, Hanoi, Vietnam.
- 3) Kaneko Y, Miyazaki Y. Current researches of National Institute of Infectious Diseases. 125th SPbMAPS' Anniversary Joint Conference on Biomedical Sciences. June 10, 2010, Saint Peterburg, Russia.
- 4) Kinjo Y, Illarionov PA, Pei B, Vela JL, Girardi E, Li XJ, Li Y, Kawakami K, Besra GS, Tsuji M, Zajonc DM, Kronenberg M. Invariant NKT cells detect pathogenic Gram-positive bacteria. 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010, Kobe.
- 5) Miyazaki Y. Current Approaches for Traveler's Invasive Fungal Infectious Diseases in NIID. The 7th Taiwan-Japan Symposium on Immunization and Travel Medicine. September 9-10, 2010, Taipei, Taiwan.
- 6) Cannon RD, Niimi K, Woods M, Hirai A, Umeyama T, Hatakenaka K, Maki K, Lamping E, Niimi M, Monk BC. Echinocandin Resistance in *Candida* Species. IADR Australian/New Zealand Division Golden Jubilee Meeting. September 27-29, 2010, New South Wales, Australia.
- 7) Miyazaki Y. Management of pulmonary fungal infectious diseases in Japan. 4th 30hospital Respiration Summit Symposium. October 23-24, 2010, Beijing, China.
- 8) Treepradab N, Pojana S, Piyawan T, Prasit T, Tanabe K, Ohno H, Miyazaki Y. Detection of *Histoplasma capsulatum* in soil contaminated with bat guano by nested PCR. 12th Western

## 生物活性物質部

- Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. December 2-5, 2010, Singapore, Singapore.
- 9) Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Evaluation of two-stage PCR for diagnosis of Histoplasmosis. 12th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. December 2-5, 2010, Singapore, Singapore.
- 10) Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y. Antifungal agents alter the expression of genes related to antifungal resistance in *Candida* biofilms. Biofilms in Nosocomial Fungal Infections, ESCMID Postgraduate Education Course. January 31-February 1, 2011, Paris, France.
- ### 2. 国内学会
- 1) 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* のステロール取り込みと病原性の関係. 第84回日本感染症学会総会. 4月5-6日, 2010年, 京都.
- 2) 金子幸弘, 大野秀明, 河野 茂, 宮崎義継. *Candida albicans* の抗真菌薬治療抵抗性とHsp90関連ストレス応答. 第84回感染症学会総会. 4月5-6日, 2010年, 京都.
- 3) 大野秀明. レクチャー3 呼吸器感染症のABC 3. 肺抗酸菌症. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 4) 金子幸弘, 今村圭文, 大野秀明, 宮崎義継, 河野 茂. *Candida albicans* のbiofilmに対する抗真菌薬の拮抗作用に関連したHsp90関連ストレス応答に関する検討. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 5) 樽本憲人, 金城雄樹, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida albicans* の細胞壁分泌蛋白抗体による in vitro 増殖抑制効果の検討. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 6) 宮崎義継. シンポジウム8 臨床まで到達するか「4」ポサコナゾール. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 7) 宮崎義継. シンポジウム13 深在性真菌症最近の話題「真菌症の診断の現況と望まれる新しい診断法」. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 8) 金城雄樹, Petr A. Illarionov, 川原一芳, Mitchell Kronenberg. 自然リンパ球による細菌糖脂質の認識. 第19回内毒素・LPS研究会. 6月26日, 2010年, 横浜.
- 9) 田辺公一, 名木 稔, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 ABC タンパク質と機能阻害物質との相互作用部位の検討. 第58回日本化学療法学会総会. 6月2-4日, 2010年, 長崎.
- 10) 金城雄樹, Petr A. Illarionov, Jose Luis Vela, Bo Pei, 川上和義, Mitchell Kronenberg. シンポジウム「細菌由来 iNKT 細胞リガンド」. 第21回日本生体防御学会学術総会. 7月22-24日, 2010年, 仙台.
- 11) 樽本憲人, 金城雄樹, 大川原明子, 篠崎 稔, 渋谷和俊, 宮崎義継. 播種性カンジダ症マウスモデルにおける糖脂質投与の影響. 第21回日本生体防御学会学術総会. 7月22-24日, 2010年, 仙台.
- 12) 阿部 謙, 笛 未崎, 石井恵子, 金城雄樹, 仲川清隆, 宮澤陽夫, 川上和義. *Cryptococcus neoformans* によるCD1dに依存したNKT細胞の活性化とその脂質画分の解析. 第21回日本生体防御学会学術総会. 7月22-24日, 2010年, 仙台.
- 13) 石川 淳. 次世代シーケンサーによる *Micromonospora griseorubida* のゲノム解析. 2010年度日本放線菌学会大会. 9月2-3日, 2010年, 東京.
- 14) 宮崎義継, 山越 智, 金子幸弘, 福田恵子, 田辺公一, 梅山隆, 大野秀明, 金城雄樹. 真菌感染局所におけるヒト線維芽細胞の炎症への影響と線維化要因についての検討. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 15) 若山 恵, 大久保陽一郎, 篠崎 稔, 中山晴雄, 蜜田亜季, 大野秀明, 宮崎義継, 中谷行雄, 亀井克彦, 渋谷和俊. In situ hybridization を用いたヒトヒストプラスマ症の組織診断の検討. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 16) 高園貴弘, 泉川公一, 行徳 宏, 池田直樹, 神田哲郎, 宮崎泰可, 関 雅文, 掛屋 弘, 山本善裕, 柳原克紀, 大野秀明, 矢口貴志, 宮崎義継, 亀井克彦, 河野 茂. 軽症の糖尿病患者に発症した *Aspergillus udagawae* による気管支アスペルギルス症の1例. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 17) 山越 智, 橋本ゆき, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* 分泌蛋白質 Y-1 を標的としたELISA検出系の構築と病原性の検討. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 18) 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. 抗真菌薬投与下における

## 生物活性物質部

- Candida* バイオフィルムのキチン合成・分解酵素遺伝子発現調節. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 19) 星野泰隆. 新しい抗生物質の探索研究. 第54回日本医真菌学会総会. 10月16-17日, 2010年, 東京.
- 20) 宮崎義継, 山越 智, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明. 感染局所におけるヒト線維芽細胞の線維化と炎症への役割. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10月21-22日, 2010年, 東京.
- 21) 筋野恵介, 樽本憲人, 山口敏行, 前崎繁文, 大野秀明, 宮崎義継. ミカファンギン低感受性 *Candida famata* および *fermentati* 血症の3例. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10月21-22日, 2010年, 東京.
- 22) 田辺公一, 大野秀明, 梅山 隆, 山越 智, 宮崎義継. タイにおける自然環境からの *Histoplasma capsulatum* の検出に関する検討. 第59回日本感染症学会東日本地方会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10月21-22日, 2010年, 東京.
- 23) 深澤秀輔, 鈴木哲郎, 脇田隆宇, 村上裕子. C型肝炎ウイルス (HCV) に阻害作用を示す物質の探索. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 11月7-9日, 2010年, 徳島.
- 24) 山越 智, 岡部智也, 梶川益紀, 梅山 隆, 田辺公一, 橋本ゆき, 石川 淳, 大野秀明, 宮崎義継. SST-REX法による病原酵母・糸状菌の細胞表層および分泌蛋白質の網羅的解析. BMB2010 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会. 12月7-10日, 2010年, 神戸.
- 25) 名木 稔, 田辺公一, 中山晴雄, 山越 智, 梅山 隆, 大浦隆弘, 梶原 将, 大野秀明, 宮崎義継. Substrate specificity and transcriptional regulation of a sterol transporter in *Candida glabrata*. BMB2010 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会. 12月7-10日, 2010年, 神戸.
- 26) 田辺公一, 名木 稔, 中山晴雄, Martin Bard, 青山俊弘, 新見昌一, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. Transcription factors CgUPC2A and CgUPC2B regulate ergosterol biosynthetic genes in *Candida glabrata*. BMB2010 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会. 12月7-10日, 2010年, 神戸.
- 27) 梅山 隆, 大野秀明, 棚町千代子, 橋本好司, 佐川公矯, 田辺公一, 山越 智, 宮崎義継. 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコックス症多発発生例の疫学的検討. 第22回日本臨床微生物学会総会. 1月8-9日, 2011年, 岡山.
- 28) 山越 智, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 橋本ゆき, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の細胞外蛋白質遺伝子の網羅的スクリーニングにより同定された分泌蛋白質 B-11 およびそのホモログの病原性への関与. 真菌症フォーラム第12回学術集会. 2月5日, 2011年, 東京.
- 29) 宮崎義継, 山越 智, 金子幸弘, 福田恵子, 田辺公一, 梅山 隆, 宮崎治子, 松本哲哉, 大野秀明, 金城雄樹. 真菌感染の炎症局所における線維化要因についての検討. 第12回真菌症フォーラム第12回学術集会. 2月5日, 2011年, 東京.
- 30) 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. ホモセリンラクトナーゼ aiiM による緑膿菌の病原性制御. 第45回緑膿菌感染症研究会. 2月4-5日, 2011年, 仙台.
- 31) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 宮崎義継. ヒストプラスマ症の診断における臨床検体を対象とした2段階PCR法の有用性評価. 真菌症フォーラム第12回学術集会. 2月5日, 2011年, 東京.
- 32) 細萱直希, 行徳 宏, 田代将人, 高園貴弘, 森永芳智, 宮崎泰可, 関 雅文, 泉川公一, 掛屋 弘, 山本善裕, 柳原克紀, 池田直樹, 矢口貴志, 大野秀明, 宮崎義継, 神田哲郎, 亀井克彦, 河野 茂. *Aspergillus udagawae* による気管支肺炎スヘルギルス症の1例報告と基礎的検討. 真菌症フォーラム第12回学術集会. 2月5日, 2011年, 東京.
- 33) 深澤秀輔. 細胞を使ったキナーゼ阻害活性評価. 文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動キックオフシンポジウム. 3月9日, 2011年, 京都.
- 34) 梅山 隆. 新しい抗真菌薬の開発は本当に必要なのか?. 日本農芸化学会2011年度大会. 3月25-28日, 2011年, 京都.
- 35) 深澤秀輔, 外西紗梨. 3種の cis-enone resorcylic acid lactones (hypothemycin, L-783, 277, 5Z-7-oxozeaenol) のプロテインキナーゼ選択性. 日本薬学会 第131年会. 3月28-31日, 2011年, 静岡.

#### 生物活性物質部

- 36) 石野敬子、渋谷健太、星野泰隆、石川淳. 病原性放線菌ノカルジア ltsA 遺伝子産物の機能解析. 日本薬学会 第 131 年会, 3月 28-31 日, 2011 年, 静岡.
- 37) 宮崎義継, 梅山 隆, 田辺公一, 大野秀明. ヒストプラズマ等のアウトブレイク型真菌症への対策. 衛生微生物技術協議会第 3 1 回研究会. 5月 26 日, 2010 年, 鹿児島.
- 38) 宮崎義継. 院内感染対策としての深在性真菌症への対応. 感染制御症例カンファランス (ICD 認定用講習会) . 6月 12 日, 2010 年, 久留米.
- 39) 大野秀明. 自然環境と深在性真菌症—地域流行型真菌症も含めて—. 第 8 回三菱化学メディエンス FORUM' 10. 7月 3 日, 2010 年, 東京.
- 40) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. アスペルギルス症の病原性に関する基盤研究. 第 31 回関東医真菌懇話会. 7月 3 日, 2010 年, 東京.
- 41) 山越 智, 橋本ゆき, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* 分泌蛋白質を標的にしたサンドイッチ ELISA 法によるアスペルギルス症診断系の構築. 第 31 回関東医真菌懇話会. 7月 3 日, 2010 年, 東京.
- 42) 金城雄樹. 平成 22 年度日本生体防御学会奨励賞受賞講演 「細菌及び真菌感染防御における NKT 細胞の役割の解明」. 第 21 回日本生体防御学会学術総会. 7月 23 日, 2010 年, 仙台.
- 43) 宮崎義継. 国立感染症研究所の真菌症研究. 第 21 回九州深在性真菌症研究会. 8月 21 日, 2010 年, 佐賀.
- 44) 宮崎義継. 普通のカビが起こすいろいろな病気. 第 21 回感染研市民セミナー「くらしに役立つ病気の知識」. 9月 25 日, 2010 年, 東京.
- 45) 大野秀明. ガイドラインをふまえた中枢神経系真菌感染症の治療法. 第 17 回新潟神経疾患研究会. 9月 9 日, 2010 年, 新潟.
- 46) 宮崎義継. 診療上注意すべき真菌症. 第 5 回北部福岡感染症研究会. 1月 12 日, 2011 年, 北九州.
- 47) 星野泰隆, 石川 淳. 微生物のゲノムにおける二次代謝産物生合成遺伝子情報の利用. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」(平成 22~26 年度) 生合成マシナリー : 生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御 第 1 回公開シンポジウム. 1月 8 日, 2011 年, 東京.
- 48) 大野秀明. 集団感染が問題となった侵襲性真菌症. 平成 22 年度希少感染症診断技術研修会. 2月 24-25 日, 2011 年, 東京.